

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 / 222 号	氏名	喜久田 翔伍
審査担当者	主査	西 昭徳	(印)
	副主査	鷹野 誠	(印)
	副主査	森岡基浩	(印)
主論文題目： Activation of cathepsin L contributes to the irreversible depolarization induced by oxygen and glucose deprivation in rat hippocampal CA1 neurons (カテプシン L の活性化はラット海馬 CA1 ニューロンにおいて酸素・グルコース欠乏で誘発される不可逆性脱分極電位の発生に寄与する)			

審査結果の要旨 (意見)

ラット海馬スライスの CA1 錐体細胞に対する酸素・グルコース除去の影響を検討することにより、虚血による神経障害の経時的变化とそのメカニズムを解析することが可能である。CA1 錐体細胞は酸素・グルコース除去後に急峻な脱分極電位が生じ、その後、酸素・グルコース再還流後も持続性脱分極と細胞体の膨化が生じて細胞死 (ネクローシス) に至る。本研究は、持続性脱分極と細胞膨化という神経障害の最終過程が、システインプロテアーゼであるカテプシン L の活性化と細胞骨格タンパク質の分解により生じることを、選択的カテプシン L 阻害薬を用いて明らかにした基礎的研究である。虚血性脳障害治療薬の開発にも繋がる意義のある研究成果であり、学位に値する論文である。

論文要旨

ラット海馬薄切標本を用いて、CA1 錐体細胞から細胞内記録を行うと、酸素・グルコース除去 (oxygen and glucose deprivation: OGD) 液の灌流により、約 5 分後に急峻な脱分極電位が生じ、直に、酸素・グルコース含有人工脳脊髄液を再灌流しても、膜電位の回復は認められず、持続性脱分極電位が生じて、5 分後には膜電位は 0 mV へ達し、神経細胞死が生ずる。本研究では、OGD 誘発性の脱分極電位発生にリソソーム内酵素であるカテプシン L が寄与するかどうかを電気生理学的及び組織形態学的に検討した。

カテプシン L 阻害薬 (type I (0.3-30 nM) と IV (0.3-2 nM)) を前投与しておく、OGD 誘発性急峻脱分極電位発生を抑制はできなかったが、酸素・グルコース再灌流時の持続性脱分極電位は、薬物濃度依存性に静止膜電位付近へ回復した。さらに、OGD 負荷のみでは膜電位消失時に記録 CA1 錐体細胞の細胞体膨化と樹状突起の断裂が見られたが、カテプシン L 阻害薬前処置により、膜電位回復時にはこれらの形態変化が消失した。以上の結果から、カテプシン L の活性化が、海馬 CA1 錐体細胞において、OGD 負荷とそれに引き続く酸素・グルコース再灌流によって生じる持続性脱分極電位の発生と細胞体膨化、及び、樹状突起断裂に寄与することが示唆された。